

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①2 Off nl gungsschrift  
①1 DE 3505433 A1

⑤1 Int Cl<sup>4</sup>  
A 61 K 9/20  
A 61 K 31/165  
A 61 K 31/375

⑦1 Aktenzeichen: P 35 05 433.6  
⑦2 Anmeldetag: 16. 2. 85  
⑦3 Offenlegungstag: 21. 8. 86

DE 3505433 A1

⑦1 Anmelder:  
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑦2 Erfinder:  
Lang, Siegfried, Dr., 6700 Ludwigshafen, DE

⑤4 Direkttablettierhilfsmittel

Direkttablettierhilfsmittel, bestehend im wesentlichen aus  
A) 88 bis 96 Gew.-% eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe.

B) 2 bis 6 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40.

C) 2 bis 10 Gew.-% vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablettierhilfsmittel beziehen, und erhalten durch Sprühtrocknung, Sprühgranulierung oder Feuchtgranulierung.

Die erfindungsgemäßen Direkttablettierhilfsmittel zeichnen sich durch gute Fließfähigkeit und gute Komprimierbarkeit bei niedrigem Druck aus, die mit ihrer Hilfe hergestellten Tabletten durch ausgezeichnete Zerfallseigenschaften bei hoher Härte und geringem Abrieb.

DE 3505433 A1

Patentansprüche

1. Direkttablettierhilfsmittel, bestehend im wesentlichen aus
  - 5 A) 89 bis 96 Gew.-% eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe.
  - B) 2 bis 6 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40.
  - 10 C) 2 bis 10 Gew.-% vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablettierhilfsmittel beziehen.
- 15 2. Direkttablettierhilfsmittel gemäß Anspruch 1, wie es durch Sprühtrocknung, Sprühgranulierung oder Feuchtgranulierung erhältlich ist.
3. Direkttablettierhilfsmittel gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Kornverteilung von etwa 50 bis 500  $\mu$ .

20

25

30

35

40

Direkttablettierhilfsmittel

Die Erfindung betrifft ein Direkttablettierhilfsmittel auf Basis von pulverförmiger Lactose in inniger Vermischung mit Polyvinylpyrrolidon und  
5 vernetztem unlöslichem Polyvinylpyrrolidon.

Die Verwendung von zahlreichen Trägermaterialien, wie mikrokristalliner Cellulose, Cellulose, Di-calciumphosphat, Sorbit und insbesondere Lactose, ist in der pharmazeutischen Industrie bei der Tablettenherstellung  
10 weithin üblich.

Die verwendeten Trägermaterialien sollen zahlreiche zum Teil gegenläufige Anforderungen erfüllen, wie gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei geringem Druck, hohe Härte und Abriebsfestigkeit und ferner gute Zerfallsneigung nach Einnahme.  
15

Diese Anforderungen werden von handelsüblichen Tablettierhilfsmitteln nur mehr oder weniger gut erfüllt. Deshalb arbeitet man bei der Tablettenherstellung weitere Hilfsstoffe ein, wie Gleitmittel, Bindemittel und Sprengmittel, für den Zerfall der Tablette bei Berührung mit Magensaft.  
20

Insbesondere im Falle der Verwendung von Lactose als Tablettierhilfsmittel gehen manche Verwender so vor, daß sie pulverförmige Lactose mit dem zu verabreichenden Wirkstoff, gegebenenfalls zusammen mit dem Sprengmittel, z.B. vernetztem Polyvinylpyrrolidon mischen, auf die Mischung eine wäßrige Lösung eines Bindemittels, z.B. Polyvinylpyrrolidon aufsprühen, das so erhaltene feuchte Pulver trocknen und nach Zugabe von Gleitmittel dann zu Tabletten verpressen.  
25

Auch diese Methodik, die schon sehr gute Ergebnisse zeigt, befriedigt hinsichtlich aller genannten Anforderungen noch nicht vollständig. Außerdem ist die beschriebene Arbeitsweise umständlich und arbeitsintensiv und erfordert die Verwendung von organischen Lösungsmitteln bei wasserempfindlichen Wirkstoffen.  
30

Es bestand daher die Aufgabe, ein Tablettierhilfsmittel vorzuschlagen, das neben der Erfüllung der genannten Anforderungen es erlaubt, nach Mischen mit dem Wirkstoff direkt Tabletten herzustellen und das ferner erlaubt, den Anteil an Tablettierhilfsmittel zu verringern.  
35

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß mit einem Direkttablettierhilfsmittel (d.h. einem von Wirkstoffen freien Hilfsmittel) gelöst, das besteht in inniger Vermischung aus im wesentlichen  
40

A) 88 bis 96 Gew.-%, vorzugsweise 90 bis 94 Gew.-%, eines pulverförmigen für die Herstellung von Tabletten üblichen Trägers aus Lactose oder Lactose zusammen mit höchstens gleichen Mengen anderer Trägerstoffe.

5 B) 2 bis 6 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-%, Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 20 bis 40.

C) 2 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 6 Gew.-%, vernetztem, unloslichem Polyvinylpyrrolidon, wobei sich alle Prozentangaben auf das Direkttablett-  
10 tierhilfsmittel beziehen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird allein Lactose, z.B. Lactose EP (EP = Europ. Pharmacopoe) Monohydrat mit einer Korngröße kleiner 600  $\mu$ , als Trägermaterial verwendet. Man kann jedoch auch z.B.  
15 Mischungen aus Lactose und Mannit oder aus Lactose und Calciumphosphat verwenden.

Für das als Mischungsbestandteil B) zu verwendende Polyvinylpyrrolidon vom K-Wert 20 bis 40, vorzugsweise K-Wert 28 bis 32, kommen als Binde-  
20 mittel für Tabletten an sich übliche Produkte in Betracht, wie sie z.B. in R. Vieweg, M. Reiher, & H. Scheurlen, Kunststoff-Handbuch, 1971, Band 11, S. 558, Munich: Hanser oder Ullmann, 4. Auflage, Band 19, S. 385-386 beschrieben sind. Zur Definition des K-Wertes wird auf die Povidone-Monographie USP XXI, 1985 verwiesen. Deshalb wird hiermit auf  
25 diese Literaturstellen Bezug genommen.

Der Mischungsbestandteil C) ist ein vernetztes, unlosliches Polyvinylpyrrolidon. Die Eigenschaften und die Herstellung von vernetztem, unloslichem Polyvinylpyrrolidon, das heißt einem nicht mehr wasserlöslichen,  
30 sondern nur noch wasserquellbaren Produkt, auch Crospovidone genannt, sind in der DE-OS 22 55 263 der BASF Aktiengesellschaft (1974); bei H.F. Kauffmann & J.W. Breitenbach, Angew. Makromol. Chem., 1975, 45, 167-75; J.W. Breitenbach, Proceedings of 1967 IUPAC Symposium on Macromolecular Chemistry in Budapest, pp. 529-44, und J.W. Breitenbach,  
35 H.F. Kauffmann & G. Zwillig, Makromol. Chem., 1976, 177, 2787-92, eingehend beschrieben, so daß nur auf diese Literaturstellen Bezug genommen wird.

Bezuglich der physikalisch-chemischen Eigenschaften wird auf USP-Monographie ver-  
40 graphie verwiesen. Wesentliche Kriterien sind die Hydratationskapazität von 4-7 (S. Kornblum & S. Stoopak, J. Pharm. Sci., 1973, 52) und folgende Kornverteilung:

max. 1 % > 250  $\mu$

mind. 10 % > 50  $\mu$ .

Die Herstellung der erfindungsgemäßen innigen Mischung aus den Komponenten A), B) und C) erfolgt nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Spruhgranulierung, Feuchtgranulierung oder vorzugsweise durch Sprühtrocknung.

5

Im Falle der Spruhgranulierung geht man z.B. so vor, daß man eine Mischung aus Lactose und vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon vorlegt und im Wirbelbett bei leicht erhöhter Temperatur, z.B. 40 bis 60°C, mit einer Lösung der Komponente B) besprüht und ein getrocknetes Produkt

10 gewinnt.

Zur Feuchtgranulierung mischt man beispielsweise die pulverförmige Lactose mit dem vernetzten Polyvinylpyrrolidon in einem geeigneten Mischer vor, gießt die Lösung der Komponente B) unter weiterem Rühren zu

15 und trocknet das Feuchtgut, nachdem man es durch ein Sieb passiert hat.

Die Sprühtrocknung wird in der Regel so ausgeführt, daß man eine wäßrige Suspension mit gelösten Anteilen aus pulverförmiger Lactose, der Komponente B und der Komponente C in einer geeigneten Sprühvorrichtung im

20 Gegen- oder Gleichstrom zur Trockenluft bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei bis zu 120°C Eintrittstemperatur der Trockenluft, versprüht.

Mit den genannten Verfahren, insbesondere der Sprühtrocknung, und ausgehend von feingepulverter Lactose, stellt man zweckmäßig ein Pulver mit

25 einer engen Kornverteilung von z.B. ca. 50 bis 500  $\mu$  und mit 60 bis 70 % Anteilen zwischen 100 bis 250  $\mu$  her.

Die erhaltenen erfindungsgemäßen Mischungen haben ausgezeichnete Tablettiereigenschaften und zeichnen sich gegenüber bekannten Direkttablettierungshilfsstoffen, insbesondere durch folgende Vorteile aus:

30

Gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei niedrigem Druck, ausgezeichnete Zerfallseigenschaften bei hoher Härte und geringem Abrieb der Tabletten.

35

Gegenüber der bekannten Technik der Mischung von Lactose mit einem Wirkstoff und vernetztem, unlöslichem Polyvinylpyrrolidon, Aufsprühen von Polyvinylpyrrolidon-Lösung, Trocknen und Tablettieren, war es überraschend, daß die Vorabherstellung des erfindungsgemäßen innigen Gemisches mit nachträglicher Einmischung des Wirkstoffs und Direktverpressung außer dem Vorteil der Einsparung von Herstellungsschritten beim Tablettenhersteller Vorteile im Eigenschaftsprofil bezüglich Möglichkeit der Einsparung von Träger wegen besserer Bindewirkung, besseren Zerfalls der Tablette, und leichtere Verarbeitung beim Preßvorgang bewirkte.

40

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Mischungen sowie die Herstellung von Tabletten im Vergleich zu anderen Direkttablettierhilfsmitteln sowie im Vergleich zu der Tablettierung ausgehend von Lactose unter späterem Zusatz von Polyvinylpyrrolidon und 5 vernetztem Polyvinylpyrrolidon beschrieben.

### Beispiele

10	1)	Lactose-Monohydrat EP Korngröße <600 $\mu$	100 Teile
		Crospovidone	10 Teile
		Polyvinylpyrrolidon K30 (Povidone)	3 Teile
15	2)	Lactose (wie 1)	160 Teile
		Calciumhydrogenphosphat	30 Teile
		Povidone K30	6 Teile
		Crospovidone	10 Teile
20	3)	Lactose (wie 1)	90 Teile
		Crospovidone	5 Teile
		Povidone K30	5 Teile
	4)	Lactose (wie 1)	93,5 Teile
25		Crospovidone	3,5 Teile
		Povidone K30	3,0 Teile

Die vorgenannten Mischungen lassen sich durch folgende Arbeitsweisen in tablettierbare Mischungen überführen.

- 30 a) Die Lactose wird zusammen mit dem Povidone in ca. gleichen Mengen Wasser gelöst bzw. suspendiert. Zur Suspension wird das Crospovidone hinzugefügt. Die so zubereitete Suspension gibt man durch eine Korundscheibenmühle und versprüht sie anschließend in der Wirbelschicht.

### 35 Sprühbedingungen:

Zuluft 40 - 80°C  
Dus 0,8 mm  
Sprühdruck 2 - 3 bar.

40

- b) Die Lactose wird mit dem Crospovidone als trockene Mischung im Wirbelschichtgranulator vorgelegt und in der Wirbelschicht mit Povidone K30, gelöst in der 10-fachen Menge Wasser, sprühgranuliert.

- 5 c) Die Lactose wird mit Cr. spovidone gemischt (z.B. in einem Dosierrührer); dazu wird eine Lösung von Povidone K30 in der 3-fachen Menge Wasser gegossen, das Gemisch 5 Minuten innig durchgemischt, die erhaltene Mischung durch ein 0,8 mm Sieb passiert, bei 40°C getrocknet und danach erneut durch ein 0,5 mm Sieb gesiebt.

Mit den genannten Methoden erhält man Direkttablettierhilfsmittel mit einer Fließfähigkeit im Fordbecher bei Öffnung 5 von weniger als 50 Sekunden und folgender Kornverteilung:

10

max. 5 % < 50  $\mu$   
max. 70 % < 200  $\mu$   
mind. 95 % < 400  $\mu$   
max. 1 % > 500  $\mu$ .

15

Tablettierungsbeispiele

- A) Mischung 6 nach Methode b): 99,5 Teile  
Gleitmittel 0,5 Teile

20

Die Komponenten werden 5 Minuten gemischt und dann auf einen Rundläufer zu Tabletten mit 500 mg Gewicht,

12 mm Durchmesser

25

biplan bei mittlerem Preßdruck

verarbeitet. Man erhält Tabletten mit einer Härte von 100 N und einer Zerfallsgeschwindigkeit von 2 - 3 min.

30 B)

- Paracetamol 30 Teile  
Mischung 6, Methode b) 70 Teile  
Magnesiumstearat 0,5 Teile

Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

35

Härte 70 N  
Zerfall 1 min.

40

- C) Phenacetin 30 Teile  
Mischung 6, Methode b) 70 Teile  
Magnesiumstearat 0,5 Teile

Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

3505433

SASF Aktiengesellschaft

D. Z. 0050/37566

Härte 110 N  
Zerfall 5 min.

5 0) Mischung 6. Methode b) 100 Teile  
Ascorbinsäure Pulver 50 Teile  
Magnesiumstearat 1 Teil

Verarbeitung wie in Beispiel A angegeben:

10 Härte 80 N  
Zerfall 2 min.

15

20

25

30

35

40